12年前に高血圧とレニン低値を発見され、 その後5年以上血漿アルドステロン濃度が 正常であった特発性アルドステロン症の一例

福島県立医科大学第三内科学教室

根 本 茂 子, 新 村 進, 林 晃, 五味 渕 大 平,
真 田 寛 啓, 渡 辺 由香里, 重 富 秀 一, 福 地 総 逸

A Case of Idiopathic Hyperaldosteronism with Normal Plasma Aldosterone Concentrations for 5 Years after Onset: A 12-Year Follow-up Study

Takako NEMOTO, Susumu NIIMURA, Akira HAYASHI, Taihei GOMIBUCHI,
Hironobu SANADA, Yukari WATANABE,
Shuichi SHIGETOMI and Soitsu FUKUCHI

The Third Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College, Fukushima 960, Japan

We report a 54-year old man diagnosed as idiopathic hyperaldosteronism (IHA) at least 12 years after the onset. At the age of 42, he showed hypertension (162/100mmHg), hypokalemia, metabolic alkalosis, low plasma renin activity (PRA) and normal plasma aldosterone concentration (PAC) in a supine posture. Both PRA and PAC were elevated after a 2-hour ambulation following furosemide (60mg) injection. Since the accumulation of radioactivity following ^{131}I -adosterol injection with combined administration of dexamethasone was equally detected in both adrenal areas, he was diagnosed as low-renin essential hypertension (LREH). Blood pressure (BP) decreased to the normal range after treatment with nifedipine (40mg/day). At the age of 47, however, BP was hypertensive (164/106mmHg) serum potassium (K) level was normal. Although PAC was normal in a supine posture, it increased after a 2-hour ambulation following furosemide (60mg) injection. PRA after the stimulation was still suppressed despite the increase in PAC. At the age of 54, BP was 172/94mmHg. Serum K level was 3.4mEq/L. PRA was suppressed below 0.1ng/ml/hr, while PAC was above the normal range (170pg/ml) in a supine posture. Serum cortisol and urinary excretion of 17-OHCS and 17-KS were within normal limits. PRA was still suppressed below 0.1ng/ml/hr after a 2-hour ambulation following furosemide (60mg) injection, but PAC was markedly increased (330pg/ml). There was a diurnal rhythm of aldosterone, which was parallel to that of ACTH. PAC was elevated to 330pg/ml after ACTH (250 μg) injection and to 261pg/ml after angiotensin III (20ng/kg/min for 15 minutes) infusion. Treatment with dexamethasone (2mg/day for 14 days) had no effect on levels of BP, serum K, PRA and PAC. Bilateral adrenal hyperplasia was suspected by the dexamethasone suppression adrenal scintigraphy. From these results, we diagnosed the patient, who had been diagnosed as LREH for the past 12 years, as IHA. Since some patients with IHA exhibit suppressed PRA with normal PAC at the early stage of the onset, we should repeat examinations for detecting lesions of the adrenal glands of the patients having suppressed PRA with normal PAC, so-called LREH.

Keywords: Idiopathic hyperaldosteronism, Primary hyperaldosteronism, Low renin essential hypertension

はじめに

特発性アルドステロン症¹⁾²⁾は、原発性アルドステロン症²⁾³⁾⁴⁾の診断基準を満たしながら、副腎に腫瘍を見出せない疾患である。本疾患と原発性アルドステロン症とは、各種の内分泌学的負荷試験、デキサメサゾン投与後の副腎シンチグラムや副腎CTスキャンにて鑑別されるが、困難なことがある²⁾⁵⁾。一方、本態性高血圧症のうち、各種レニン分泌刺激に対してレニン分泌反応が抑制されている症例（いわゆる低レニン性本態性高血圧症⁶⁾）では、内因性アンジオテンシンⅡの低下により、血漿アルドステロン濃度が低値の症例が多いが、一部には正常値あるいは正常高値を呈する症例が存在することが知られており、これらの症例と本疾患との鑑別が臨床上一ししばし問題になる⁷⁾⁸⁾。

今回、我々は、高血圧症例において、血漿レニン活性は低値であるが、血漿アルドステロン濃度が正常値を示したため、低レニン性本態性高血圧症と診断し、12年後に特発性アルドステロン症であることを確定し得た一例を経験したので、特発性アルドステロン症の鑑別診断およびその病態の経過について考察した。

症 例

症例：54歳，男性。

主訴：なし。

家族歴：父；肺癌，母；大腸癌，祖母；脳卒中。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：39歳，人間ドックで初めて高血圧および耐糖能異常を指摘されたが，放置した。

42歳，再び高血圧および耐糖能異常を指摘されたため，精査を目的に，1979年7月9日福島医大第三内科に入院した。

Fig. 1 The levels of plasma renin activity and plasma aldosterone in supine posture and after ambulation for two hours together with having administered furosemide 60mg at the ages of 42 (■—■), 47 (▲—▲) and 54 (●—●).

Fig. 2 Daily profile of plasma aldosterone at the ages of 42 (■—■), 47 (▲—▲) and 54 (●—●).

Fig. 3 Adrenal scintigraphy with ^{131}I -adosterol after oral administration of dexamethasone, 2mg a day for 14 days at the ages of 42 (a), 47 (b) and 54 (c). Radioactivity was detected equally at bilateral adrenal glands.

身長178.0cm，体重82.5kg，血圧162/100mmHg。眼底Scheie I，Scott 0。尿糖陰性，尿蛋白陰性。血清K 3.1mEq/L。低K血性アルカローシスを呈した。空腹時血糖77mg/dl，100g経口ブドウ糖負荷試験で軽度の耐糖能異常を認めた。血漿レニン活性（PRA）0.4ng/ml/hr，血漿アルドステロン濃度（PAC）61pg/ml。血清コルチゾール，尿中17-OHCSおよび17-KS排泄量はいずれも正常値を示した。フロセミド60mg静注，2時間立位（二者負荷）後のPRAは0.7ng/ml/hrと低値であったが，PACは190pg/mlに上昇した（Fig.1）。食塩摂取量を1g/日以下に制限し，スピロノラクトン400mgおよびハイドロクロロサイアザイド75mgを3日間経口投与（三者負荷）したところ，PRAは6.2ng/ml/hr，PACは595pg/mlに上昇した。PACは，早朝に高く夜に低い日内変動を示した（Fig.2）。デキサメサゾン2mgを14日間経口投与により血圧は低下せず，血清Kも不変であった。デキサメサゾン投与後の副腎シンチグラムでは両側副腎が左右差なく描出され（Fig.3），後腹膜気体注入法の断層撮影により両側副腎の腫大を認めた。以上より，低レニン性本態性高血圧症と診断した。

摂取カロリーを1800cal/日，食塩摂取量を9g/日としたところ，10週間後，血清Kは4.3mEq/Lに上昇し，低K血性アルカローシスが改善した。空腹時血糖は94mg/dlであった。血圧は170/100mmHgと変化しなかった。1979年10月31日退院後，スピロノラクトン100mg/日を1週間投与により，血圧は140/80mmHgに低下した。4カ月後に女性化乳房が出現したため，ニフェジピン40mg/日に変更し，血圧は150/90mmHg，血清Kは3.6～4.3mEq/Lであった。

45歳，体重83kg，血圧160/100mmHg。尿糖陽性。血清K 3.6mEq/L。空腹時血糖183mg/dl，100g経口ブドウ糖負荷試験にてインスリン非依存性糖尿病と診断した。摂取カロリーを1800cal/日，食塩摂取量を9g/日とし，1日1万歩の歩行をしたところ，空腹時血糖119～145mg/dl，尿糖陰性と改善した。

47歳，高血圧の精査および糖尿病の治療を目的に，1984年11月9日福島医大第三内科に入院した。

体重78.4kg，血圧164/106mmHg。尿糖陽性，尿蛋白陰性。血清K 3.9mEq/L。代謝性アルカローシスを認めなかった。血糖は空腹時122mg/dl，食後2時間157～177mg/dl。PRA 0.2ng/ml/hr，PAC 140pg/ml。血清コルチゾール，尿中17-OHCSおよび17-KS排泄量はいずれも正常値を示した。二者負荷後のPRAは0.3ng/ml/hrと上昇しなかったが，PACは230pg/mlに上昇した（Fig.1）。PACは，早朝に高く夜に低い日内変動を示した（Fig.2）。デキサメサゾン2mgを14日間経口投与により血圧は低下せず，血清Kも不変であった。デキサメサゾン投与後の副腎シンチグラムでは両側副腎が左右差なく描出され（Fig.3），副腎CTスキュンで両側副腎に腫瘍像を認めなかった（Fig.4）。以上より，再び低レニン性本態性高血圧症と診断した。

Fig. 4 The abdominal computed tomography at the age of 47 (a) and 54 (b). No tumorous lesions were identified at bilateral adrenal glands.

摂取カロリーを1800cal/日、食塩摂取量を9g/日とし、1日1万歩の歩行をしたところ、血糖は空腹時90mg/dl、食後2時間104～142mg/dl、尿糖陰性と改善した。1984年12月20日退院後、ニフェジピン40mg/日の投与により、血圧は150/90mmHgに低下した。血清Kは3.3～4.1mEq/Lであった。

51歳、口渇および多飲多尿が出現した。体重79.0kg、血圧150/98mmHg。血清K 3.3mEq/L。空腹時血糖399mg/dl、HbA_{1c} 13.1%と高値のため、グリベンクラミド2.5mg/日を投与したところ、症状が消失し、空腹時血糖132～145mg/dl、HbA_{1c} 8.0%に低下した。

54歳、空腹時血糖は302mg/dl、HbA_{1c}は12.2%に上昇したため、グリベンクラミドを7.5mg/日に増量したが、空腹時血糖179mg/dl、HbA_{1c} 10.2%と高値のため、高血圧症の精査および糖尿病の治療を目的に、1990年8月22日福島医大第三内科に入院した。

入院時現症：体重76.0kg。血圧172/94mmHg、左右上肢の血圧に差を認めなかった。脈拍70/分、整。眼底はScheie H IIb, Scott 0。胸部および神経学的に異常なく、浮腫もなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：尿糖陽性、尿蛋白陰性。血清K 3.4mEq/L。代謝性アルカローシスを認めなかった。グリベンクラミド7.5mg/日の投与によっても、血糖は空腹時137mg/dl、食後2時間217～240mg/dl。早朝安静臥床、空腹時のPRA 0.1ng/ml/hr以下、PACは170pg/ml。血清コルチゾール、尿中17-OHCS及び17-KS排泄量はいずれも正常値を示した。二者負荷後のPRAは0.1ng/ml/hr以下と上昇しなかったが、PACは330pg/mlに上昇した (Fig.1)。PACは、早朝に高く夜に低い日内変動を示した (Fig.2)。PACは¹⁻²⁴ACTH 250 µg 静注30分後には141pg/mlから330pg/mlに上昇し (正常反応は前値の2倍以上) (Fig.5)、アンジオテンシンⅢを20ng/kg/minの割合で15分間点滴静注後には261pg/mlに上昇した (正常反応は前値の1.5倍以上) (Fig.6)。

Table 1. Laboratory findings on admission

BUN	12 mg/dl	Plasma renin activity	<0.1 ng/ml/hr		
Creatinine	0.9 mg/dl	Plasma aldosterone	170 pg/ml		
Na	142 mEq/L	Serum cortisol	11.6 μg/dl		
K	3.4 mEq/L				
Cl	107 mEq/L	Urinary excretion			
GOT	18 IU/L	17-OHCS	9.5 mg/day		
GPT	23 IU/L	17-KS	6.0 mg/day		
LDH	357 IU/L	Noradrenaline	32.7 μg/day		
Total cholesterol	172 mg/dl	Adrenaline	8.4 μg/day		
Triglyceride	66 mg/dl	Dopamine	456 μg/day		
HDL-cholesterol	35 mg/dl	Na	135 mEq/day		
Total protein	6.5 g/dl	K	35 mEq/day		
Albumin	4.0 g/dl	Cl	145 mEq/day		
		C-peptide	254.5 μg/day		
Acid-base balance					
PH	7.387	Creatinine clearance	95.5 ml/min		
Pco ₂	41.5 mmHg	PSP test (15 min)	27.4 %		
Po ₂	86.2 mmHg				
HCO ₃ ⁻	24.6 mEq/L				
BE	-0.2 mmol/L				
75gOGTT					
Time (min)	0	30	60	90	120
Blood sugar (mg/dl)	135	223	278	289	273
IRI (μU/ml)	15.7	29.9	38.6	50.9	36.3

Fig. 5 The level of plasma aldosterone before and after intravenous administration of $1-24$ ACTH $250 \mu\text{g}$ at the age of 54.

Fig. 6 The level of plasma aldosterone before and during intravenous administration of angiotensin III at rates of 0.5, 1, 5, 10, 20 and 40ng/kg/min during six sequential 15-min periods at the age of 54.

副腎画像診断：デキサメサゾン2mgを14日間経口投与後の副腎シンチグラムでは両側副腎が左右差なく描出された（Fig.3）。副腎CTスキャンでは両側副腎に腫瘍像を認めなかった（Fig.4）。

入院後経過：摂取カロリーを1600cal/日、食塩摂取量を9g/日とし、1日1万歩の歩行をするともに、グリベンクラミドを5mg/日に減量して3週間投与後に、体重は73.0kgに減少し、血糖は空腹時85mg/dl、食後2時間79～172mg/dl、尿中C-ペプチドは69.9 μg /日に低下し、尿糖陰性となった。血清Kは4.0mEq/Lに上昇した。血圧は166/92mmHgと変化しなかった。デキサメサゾン2mgを14日間経口投与したが、血圧は低下せず、血清K、PRAおよびPACはいずれも変化しなかった。ニフェジピン40mg/日の投与により、血圧は146/88mmHgに低下したが、血清Kは4.0mEq/L、PRAは0.1ng/ml/hr以下、PACは150pg/mlと変化しなかった。

考 察

低レニン性本態性高血圧症におけるレニン分泌抑制の機序は必ずしも明らかではなく⁹⁾、特発性アルドステロン症との鑑別が困難な症例が存在することはよく知られており、これまでも、低レニン性本態性高血圧症と診断された症例の中に、副腎の組織診断で、特発性アルドステロン症あるいは原発性アルドステロン症と診断された症例が存在したとの報告がある⁸⁾⁹⁾。

本症例では、42歳時に高血圧および血漿レニン活性低値を呈したが、血漿アルドステロン濃度が正常であったので、低レニン性本態性高血圧症と診断した。しかし、血漿レニン活性は、二者負荷により軽度上昇し、三者負荷に反応し、血漿アルドステロン濃度は二者負荷および三者負荷後上昇した。さらに、明らかな低K血性アルカローシスと耐糖能異常が存在し¹⁰⁾、デキサメサゾン抑制後の副腎シンチグラムでは両側副腎が左右差なく描出されたことから³⁾¹¹⁾、正常の血漿アルドステロン濃度にも拘らず、機能的にはアルドステロ

ン分泌過剰状態が存在したと思われる。47歳時には画像診断上副腎腫瘍を認めなかったが、血漿アルドステロン濃度はやや高値を示し、血漿レニン活性は二者負荷に反応しなかったため、この時点には特発性アルドステロン症が存在したと想像される。54歳時には低K血性アルカローシスが存在しなかったが、血漿アルドステロン濃度は47歳時より上昇して異常高値となり、デキサメサゾン抑制後の副腎シンチグラムでは両側副腎が左右差なく描出され、副腎CTスキャンでは副腎腺腫を描出できなかったため¹²⁾、原発性アルドステロン症を否定した。さらに、デキサメサゾン投与により血圧は低下せず、血清Kも上昇しなかったため、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症³¹⁾³²⁾を否定し、特発性アルドステロン症と診断した。しかし、微小な副腎腺腫の可能性を完全には否定できない¹¹⁾¹²⁾。特発性アルドステロン症のアルドステロン分泌は、レニン・アンジオテンシン系により影響されるが、本症例のアルドステロン分泌は日内変動を示し、ACTHに反応したため、レニン・アンジオテンシン系ならびにACTHの両者により影響されると考えられる。

これまで、低レニン性本態性高血圧症を長期間観察し、内分泌学的に特発性アルドステロン症と診断された症例の報告はない。本症例の経過をみると、アルドステロン分泌は始め正常で、経過とともに亢進したため、本症例の特発性アルドステロン症が、低レニン性本態性高血圧症から進展するのか、特発性アルドステロン症の初期には、血漿アルドステロン濃度が正常値を呈し、異常高値となるまでに年月を要するのか不明である。

本症例では、ニフェジピンを投与後、血圧が低下したが、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度および血清Kは変化しなかったため、本症例に対するニフェジピンの降圧機序は、アルドステロンの合成および分泌の抑制作用ではなく、他の高血圧に対すると同様、血管平滑筋細胞内へのCaイオンの流入を阻止することによる末梢血管拡張作用と考えられる。また、アルドステロンの合成には細胞内Caイオンが関与するため¹⁴⁾¹⁵⁾、Ca拮抗薬は特発性アルドステロン症のアルドステロンの合成および分泌を抑制し、降圧効果を示すことが報告されている¹⁶⁾。特発性アルドステロン症の症例に対する薬物療法として、抗アルドステロン剤が副作用のために投与できない場合や降圧効果が不十分な場合には、Ca拮抗薬も有用と考えられる。

本症例では、肥満とインスリン分泌の亢進と遅延が存在したことから、インスリン非依存性糖尿病と診断した。原発性アルドステロン症において、低K血症のために膵β細胞からのインスリン分泌が低下し、糖尿病が合併することが知られている¹⁰⁾。本症例では、低K血症の是正により、経口糖尿病薬を減量し得たことから、低K血症がインスリン非依存性糖尿病の誘因と思われる。

結 語

低レニン性本態性高血圧症と診断される症例の中に、原発性あるいは特発性アルドステロン症が存在するので、血漿アルドステロン濃度が正常であっても、レニンが各種の刺激試験に反応せず、血漿アルドステロン濃度が経過とともに上昇する場合には、原発性あるいは特発性アルドステロン症を考慮して検査を繰返すことが必要であると思われる。

文 献

- 1) Liddle GW. Secondary aldosteronism and reduced plasma renin in hypertensive disease. *Trans Assoc Am Phys* 1967; 80: 168—182
- 2) Young FW Jr, Hogan JM, Klee GG, Grant SC and van Heerden AJ. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 96—110
- 3) 福地純逸：原発性アルドステロン症。 *日本臨床* 1992; 639: 673—678
- 4) Irony I, Kater CE, Biglieri EG and Shackleton CHL. Correctable subsets of primary aldosteronism: Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens* 1990; 3: 576—582
- 5) 猿田享男：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班：鉱質コルチコイド分科会総括。 *日内分泌会誌* 1991; 67: 722—729

- 6) 木野内喬，吉田尚義：低レニン性高血圧症．日本臨床 1992; 50: 443—454
- 7) Brown RD, Wisgerhof M, Carpenter PC, Brown G, Jiang NS, Kao P and Hegstad R. Adrenal sensitivity to angiotensin II and undiscovered aldosterone stimulating factors in hypertension. *J Steroid Biochem* 1979; 11: 1043—1050
- 8) Griffing GT, Wilson TE and Melby JC. Alterations in aldosterone secretion and metabolism in low renin hypertension. *J Clin Endocr Metab* 1990; 71: 1454—1460
- 9) Gunnells JC Jr, McGuffin WL Jr, Robinson RR, Grim CE, Wells S, Silver D and Glenn JF. Hypertension, adrenal abnormalities, and alterations in plasma renin activity. *Ann Intern Med* 1970; 73: 901—911
- 10) Conn JW. Hypertention, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135—1143
- 11) Rifai A, Beierwaltes HW, Freitas EJ and Grekin R. Adrenal scintigraphy in low renin essential hypertension. *Clin Nuclear Med* 1978; 3: 282—286
- 12) Radin RD, Manoogian C and Nadler LJ. Diagnosis of primary hyperaldosteronism: importance of correlating CT findings with endocrinologic studies. *Am J R* 1992; 158: 553—557
- 13) Ganguly A. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism. An update. *Am J Med* 1990; 88: 321—324
- 14) Fakunding JL and Catt KJ. Dependence of aldosterone stimulation in adrenal glomerulosa cells on calcium uptake: effects of lanthanum and verapamil. *Endocrinology* 1980; 107: 1345—1353
- 15) Freed IM, Rastegar A and Bia JM. Effect of calcium channel blockers on potassium homeostasis. *Yale J Biology Medicine* 1991; 64: 177—186
- 16) Stimpel M, Iven K, Volkmann HP, Wambach G and Kaufmann W. Therapeutic value of calcium antagonists in autonomous hyperaldosteronism. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 248—252

(受付日：'93. 7.28)

(採択日：'93.11. 8)